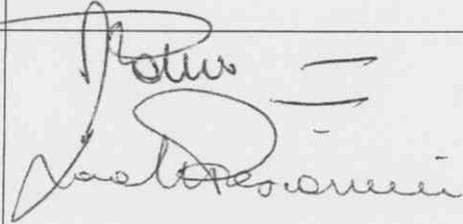
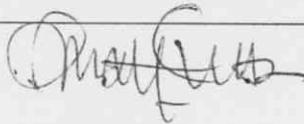
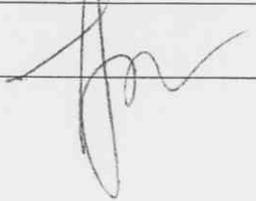
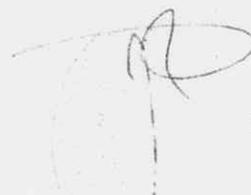


**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA  
 GESTIONE DELLA PAZIENTE CON GRAVIDANZA ECTOPICA E A  
 LOCALIZZAZIONE INCERTA**

Rev.	01	
Data	19 febbraio 2020	
Redazione	Direttore U.O.C. Ostetricia e Ginecologia  Dott.ssa Sarah Pescarini	
Verifica	Direttore Sanitario di Presidio  Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	  
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

## Sommario

1. Introduzione
2. Scopo
3. Campo di applicazione
4. Strumenti di lavoro
5. Definizioni
6. Prevenzione
7. Diagnosi
8. Management
  - 8.1. *Management di attesa*
  - 8.2. *Trattamento medico*
  - 8.3. *Trattamento chirurgico*
  - 8.4. *Management delle gravidanze ectopiche non tubariche e della PUL*
9. Bibliografia e sitografia
10. Figure, Tabelle e Allegati



## 1. Introduzione

La gravidanza in sede ectopica (EP, *ectopic pregnancy*) o extrauterina (come più comunemente conosciuta in Italia) rappresenta circa il 2% del numero totale delle gravidanze. L'incidenza crescente della EP è motivata sia dall'aumento dell'età femminile al momento del concepimento sia al miglioramento delle tecniche diagnostiche che permettono l'identificazione molto precoce anche di quelle EP che si sarebbero risolte spontaneamente in fase preclinica.

Sebbene la mortalità da EP è circa 2 casi ogni 10000, rimane la prima causa di mortalità materna nel primo trimestre per emorragia (90% dei casi). La mortalità per EP è da 10 a 50 volte più frequente rispetto al parto e rispetto alle procedure chirurgiche di interruzione volontaria di gravidanza. In generale, essa rappresenta il 9-13% della mortalità associata alla gravidanza.

Il management della EP non è univoco e molti dati in letteratura aprono ampi spazi a gestioni diverse dei singoli casi in base non solo all'operatore coinvolto, ma anche a molteplici parametri clinici, strumentali e laboratoristici.

Al momento, nell'Unità Operativa Complessa (UOC) del Grande Ospedale Metropolitano (GOM) di Reggio Calabria non vi è un univoco e formalizzato percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) tale per cui tutti gli operatori sappiano come diagnosticare e trattare in maniera uniforme e ottimale i casi di EP.

## 2. Scopo

Lo scopo del presente PDTA è uniformare il comportamento dell'intera équipe medica dell'UOC di Ostetricia e Ginecologia affinché si possa avere un management della EP, così come della gravidanza a localizzazione incerta (PUL, *pregnancy of unknown location*), in linea con le più recenti evidenze scientifiche al fine di ottimizzarne l'efficacia e ridurre il più possibile il rischio di eventi avversi.

È responsabilità di tutte le figure coinvolte nel presente PDTA la sua formale applicazione, e la redazione della documentazione cartacea.

Eventuali scostamenti da tale PDTA di ogni natura (personale, tempistica, luoghi o approcci) devono essere documentati e motivati in cartella clinica.

## 3. Campo di Applicazione

Il presente PDTA dovrà essere applicato a tutte le pazienti afferenti all'UOC di Ostetricia e Ginecologia del GOM di Reggio Calabria affette da EP/PUL.

I destinatari del presente PDTA saranno tutti gli operatori che gestiranno la diagnosi e il trattamento della gravidanza ectopica, presso i locali della stessa UOC.



3

#### 4. Strumenti di Lavoro

Il presente PDTA è il frutto del lavoro di un'estesa ricerca bibliografica informatica effettuata impiegando i principali motori di ricerca riguardo protocolli operativi e PDTA già presenti in Italia e all'estero.

Il sito PubMed della US National Library of Medicine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) è stato consultato impiegando come parole chiave "ectopic pregnancy", "tubal pregnancy" e "pregnancy of unknown location". Come riferimento centrale per la EP tubarica sono state prese in considerazione le più recenti linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) pubblicate nel 2018 e quelle del National Institute for Clinical Excellence (NICE) del 2019.

#### 5. Definizioni

Si raccomanda di impiegare sempre il termine anglosassone EP evitando differenze semantiche tra le parole "ectopica" ed "extrauterina".

La EP si definisce una gravidanza che si impianta in sede anomala al di fuori della cavità uterina.

Le EP si distinguono essenzialmente in:

- tubariche con sede nella tuba di Fallopio (90% dei casi);
- addominali (1%);
- cervicali (1%);
- ovariche (1-3%);
- nella precedente cicatrice del taglio cesareo (*scar pregnancy*, 1-3%);
- nella porzione interstiziale della tuba (intramurale/proximale, 4%);
- nel miometrio (gravidanze intramurali, 1%).

Per gravidanza eterotopica si definisce una EP contemporanea a una gravidanza intrauterina (1/4.000 a 1/30.000 nelle gravidanze naturali e >1/100 in caso di fecondazione in vitro).

Per PUL viene definita come gravidanza biochimica con assenza di riscontro ecografico di gravidanza intrauterina o di massa annessiale ectopica (8-31% delle gravidanze).

#### 6. Prevenzione

Si raccomanda di prendere sempre in considerazione i seguenti fattori di rischio sia per una prevenzione primaria, secondaria (diagnosi precoce) e terziaria (trattamento precoce) della EP.

Sebbene il 50% delle pazienti con diagnosi di EP/PUL non abbia alcun fattore di rischio noto, nell'ulteriore 50% sono riconoscibili i seguenti fattori di rischio generici:

- precedente EP (dal 10% al 25%),

- infezioni pelviche ascendenti,
- precedente chirurgia pelvica o tubarica,
- uso di tecniche di riproduzione medicalmente assistita,
- infertilità tubarica,
- trasferimento multiplo di embrioni,
- fumo di sigaretta,
- età superiore a 35 anni.

Si sottolinea che l'impiego di IUD (*intrauterine device*) non è un fattore di rischio per EP, ma il 53% delle gravidanze che insorgono in portatrici di IUD sono EP.

Fattori di rischio specifici per la EP non tubarica sono:

- precedente salpingectomia omilaterale (gravidanza interstiziale),
- precedente curettage, miomectomia o taglio cesareo (gravidanza intramiometriale),
- taglio cesareo (*scar pregnancy*).
- precedente curettage (gravidanza cervicale),

## 7. Diagnosi

Si raccomanda di sospettare sempre una EP in caso di presenza dei seguenti sintomi:

- amenorrea o pregressa amenorrea (ciclo "saltato")
- perdite ematiche vaginali,
- dolori addominali e/o pelvici,
- malessere tipico della gravidanza (nausea, fatica, tensione mammaria),
- dolore alle spalle (per irritazione del diaframma da rottura tubarica),
- urgenza alla minzione e/o defecazione (*free-fluid* nel Douglas).

Si raccomanda di sospettare sempre una EP in caso di presenza dei seguenti segni:

- dolore/tensione annessiale,
- dolore addominale,
- dolore alla mobilizzazione uterina,
- pallore,
- tachicardia,
- ipotensione o ipotensione ortostatica,
- shock.

Si raccomanda di effettuare sempre ecografia pelvica transvaginale e dosaggio seriato delle  $\beta$ -HCG in caso di sospetto clinico di EP.

Si raccomanda, in corso di ecografia pelvica transvaginale effettuata per sospetto di EP, di:



- escludere la visualizzazione di una gravidanza all'interno della cavità uterina (attenzione ai falsi positivi da gravidanza eterotopica e ai falsi negativi da "pseudo-sacco gestazionale"),
- ricercare e descrivere il sacco gestazionale con o senza sacco vitellino, embrione o entrambi in sede annessiale definendo la lateralità,
- ricercare e descrivere la presenza di una massa annessiale (frequentemente iperecogena) con i seguenti segni ecografici:
  - tubal ring* o *bagel sign* (anello iperecogeno, vedi fig. 1),
  - blob sign* (massa separata dall'ovaio al movimento della sonda),
  - ring of fire* (flusso circolarmente al Doppler, vedi fig. 2).

Si suggerisce, in caso di visualizzazione di camera gestazionale intra-uterina di:

- annotare l'*intradecidual sign* (presenza all'interno della cavità uterina di una piccola raccolta liquida con un bordo iperecogeno all'interno, fig. 3 e 4),
- annotare il *double decidual sac sign* (presenza di 2 anelli concentrici di tessuto che circondano un sacco gestazionale intrauterino, visibile tra le 4 e le 6 settimane gestazionali, fig. 5),
- ripetere l'esame al fine di visualizzare un sacco vitellino o un embrione (come conferma della presenza di una gravidanza intrauterina evolutiva).

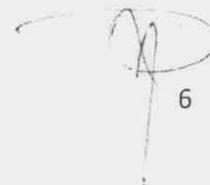
Si suggerisce di ricercare sempre segni ecografici specifici di EP non tubarica (visualizzando i margini laterali dell'utero, le ovaie, la cervice, la precedente cicatrice isterotomia) quali:

- presenza di sacco gestazionale posto lateralmente ad almeno 1 cm dal margine laterale della cavità uterina, con un sottile (5 mm o meno) strato di miometrio che lo circonda (fig. 6) o la presenza di una *interstitial line* costituita da un doppio strato dell'endometrio vuoto che si dirige verso la gravidanza in posizione interstiziale (fig. 7) possono aiutare nella diagnosi di EP interstiziale,
- canale cervicale disteso, contenente un sacco gestazionale, con un flusso Doppler periferico (fig.8), possono aiutare nella diagnosi di cervicale (escludere lo *sliding organ*, movimento evocato con la pressione applicata con la sonda ecografica alla cervice uterina, tipico dell'aborto spontaneo in atto),
- visualizzazione di un sacco gestazionale a livello della precedente cicatrice isterotomica (fig. 9), al di fuori della cavità uterina possono aiutare nella diagnosi di EP tipo *scar pregnancy*.

Si raccomanda il dosaggio plasmatico seriato quantitativo delle  $\beta$ -HCG correlandolo al quadro ecografico e alla storia della paziente.

Si raccomanda di impiegare un alto livello di  $\beta$ -HCG (*discriminatory zone* di 3.500 mUI/ml) con assenza di sacco gestazionale intrauterino al fine di ridurre il rischio di errore diagnostico. Si suggeriscono dosaggi seriatati delle  $\beta$ -HCG dopo 48 ore per conferma diagnostica di evolutività anomala (incremento del 33-49% ogni 48 ore, sebbene il 20% delle GEU ha un andamento regolare).

In caso di decremento dei valori di  $\beta$ -HCG superiori al 35% circa (in 48 ore) di suggerisce diagnosi di aborto (uterino o extrauterino) e viene raccomandato il solo monitoraggio fino al raggiungimento di valori pari a zero.



## 8. Management

Si raccomanda l'ospedalizzazione in tutti i casi di diagnosi certa o presunta di EP che accedono al Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico o agli ambulatori dell'UOC di Ostetricia e Ginecologia del GOM per un inquadramento clinico del caso.

Si raccomanda di considerare la paziente con diagnosi certa o presunta di GEU/PUL sempre come paziente "chirurgica". Pertanto, la paziente deve essere incannulata, eseguirà elettrocardiogramma (refertato), esami ematochimici completi preoperatori (emocromo completo con formula, funzionalità epatica, renale, profilo coagulativo, gruppo sanguigno, fattore Rh e type-screen) e consulenza anestesiologicala.

Il trattamento della EP, tuttavia, potrà essere medico, chirurgico o di attesa, a seconda del quadro clinico e delle condizioni emodinamiche della paziente.

Si raccomanda di predisporre un consenso informato scritto come in Allegato 1 firmato dal medico che ha effettuato il *counselling* e dalla paziente (o suo tutore).

### 8.1. Management di attesa

Si raccomanda management di attesa in pazienti con sospetta EP solo se rispettano tutti i seguenti criteri di inclusione (Allegato 2): asintomaticità, assenza di segni visualizzazione ecografica di sacco gestazionale extrauterino o massa annessiale, valori di  $\beta$ -HCG  $\leq 1.000$  mUI/ml o già in significativo decremento in due determinazioni ( $>15\%$ ), accettazione del rischio di rottura tubarica, compliance a uno stretto monitoraggio clinico-strumentale, facilmente accessibile a un pronto soccorso qualora sia necessario un trattamento chirurgico di emergenza.

Si raccomanda il monitoraggio della paziente in management di attesa con ecografia transvaginale e dosaggio quantitativo della  $\beta$ -HCG i giorni 2, 4 e 7 con accessi in regime di day-hospital.

### 8.2. Trattamento medico

Si raccomanda trattamento medico nella paziente con EP se vengono soddisfatti i seguenti criteri di inclusione (paziente emodinamicamente stabile,  $\beta$ -HCG  $< 5.000$  UI/L, assenza di attività cardiaca embrionaria ecografica, compliance della paziente al follow-up post-trattamento, possibilità di accesso rapido al pronto soccorso in caso di rottura tubarica, massa annessiale inferiore a 35mm) e di esclusione (gravidanza intrauterina, rottura della EP, insufficienza renale, epatopatie croniche, patologie ematologiche e polmonari in fase attiva, immunodeficienza, allattamento, etc.) (Allegato 2).

Si raccomanda di impiegare come principio attivo del trattamento medico solo il metotressato (MTX), agente antitumorale che inibisce la diidrofolato reduttasi interrompendo la sintesi dei nucleotidi della



purina e degli aminoacidi serina e metionina, inibisce la sintesi del DNA e la replicazione e riparazione delle cellule a rapida proliferazione come quelle trofoblasti che (Tabella 1).

Si raccomanda di effettuare sempre counselling circa la teratogenicità del MTX, gli effetti collaterali, l'efficacia e le precauzioni da prendere in corso di terapia. Gli effetti avversi sono generalmente rari, moderati e autolimitati (nausea, vomito, stomatiti, congiuntiviti, rari effetti collaterali sono le gastriti, le enteriti, le dermatiti, l'alopecia, l'innalzamento degli enzimi epatici, l'immunosoppressione). Si deve raccomandare alla paziente di evitare rapporti sessuali, visite ginecologiche, esposizione al sole, cibi e supplementi che contengano l'acido folico, uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), di incorrere in una nuova gravidanza entro i 3 mesi dal trattamento (Allegato 1).

Si raccomanda il monitoraggio della paziente in management farmacologico con valutazione della sintomatologia e dosaggio quantitativo della  $\beta$ -HCG in regime di day-hospital con accessi seriati (Tabella 1).

Si raccomanda l'impiego di MTX per via intramuscolare (in tutti i casi di EP) o locale (in casi specifici di gravidanza cervicale).

Si raccomanda l'impiego del protocollo a dose doppia (Tabella 1) poiché ha un'efficacia non inferiore rispetto a quello multidose (90%) con un tasso di effetti collaterali non maggiore rispetto a quello a singola dose.

Si raccomanda di eseguire il protocollo di trattamento e monitoraggio come riportato in Tabella 1.

Si raccomanda di non effettuare ecografie di controllo o visite ginecologiche in corso di trattamento medico per EP se non per indicazione precisa (algie pelviche, ipotensione, etc.).

### 8.3. Terapia chirurgica

Si raccomanda di impiegare i seguenti criteri di inclusione (paziente emodinamicamente instabile, segni e sintomi di imminente rottura tubarica come dolori addominali o evidenza di sanguinamento intraperitoneale suggestivo di rottura, controindicazioni alla terapia medica, fallimento della terapia medica, etc.).

Si raccomandano di impiegare come criteri di esclusione per il trattamento chirurgico solo controindicazioni anestesologiche.

Si raccomanda sempre il ricovero ordinario in caso di management chirurgico.



8

Si raccomanda un approccio laparoscopico di prima linea. Solo in rari casi di paziente in shock emorragico della paziente in cui è richiesto un intervento in emergenza si può decidere per laparotomia trasversale sec Cohen.

Si raccomanda la salpingectomia quale trattamento standard per EP tubarica e salpingotomia lineare con tuba controlaterale danneggiata o assente.

Si raccomanda, tuttavia, di non effettuare salpingotomia lineare in caso di danno tubarico moderato/severo, sanguinamenti tubarici non controllabili, EP di dimensioni superiori ai 3 cm, in donne che hanno già pianificato una fecondazione in vitro (IVF), in donne che desiderino la sterilizzazione tubarica.

#### **8.4. Management delle GEU non tubariche, delle gravidanze ectopiche e della PUL** GEU non tubariche ed ectopiche

Si raccomanda sempre un *counselling* per sottolineare l'elevata morbilità e di predisporre un consenso informato scritto come in Allegato 1 firmato dal medico che ha effettuato il *counselling* e dalla paziente (o suo tutore).

Si raccomanda in caso di EP ovariche sempre un trattamento di prima linea laparoscopico (vedi sopra) con resezione della gravidanza da operatore esperto.

Si raccomanda in caso di EP cervicali, interstiziali e *scar pregnancy* sempre un trattamento di prima linea medico (vedi sopra). Si suggerisce trattamento chirurgico solo in casi selezionati, da operatore esperto e dopo trattamento locale non chirurgico. Si raccomanda, sempre, adeguata preparazione pre-chirurgica (richiesta di almeno 2 unità di emazie concentrate in sala, consenso informato per eventuale conversione laparotomica e/o chirurgia demolitiva).

Si raccomanda in caso di EP cervicale:

- un trattamento personalizzato consistente in trattamento medico di prima linea con MTX sistemico (come per l'EP tubarica),
- curettage endouterino successivo solo a gravidanza interrotta,
- in caso di fallimento della terapia medica sistemica, iniezione locale sotto guida ecografica, di MTX (25-50 mg in 1-2 ml di soluzione fisiologica) da sola o in combinazione con iniezione di cloruro di potassio (1-5 ml diluiti al 20%).

Si raccomanda in caso di *scar pregnancy* di non effettuare resezione isteroscopica se il residuo miometriale libero è inferiore a 3 mm.

Si raccomanda in caso di EP interstiziale trattamento medico di prima linea come nelle EP tubariche e approccio chirurgico come resezione cornuale e della tuba omolaterale solo in caso di EP che superano i 35mm.

Si raccomanda in caso di EP addominale (diagnosi spesso dopo le 20 settimane) la rimozione chirurgica della stessa per via laparotomica con placenta lasciata *in situ* e successivo trattamento con MTX a dosi multiple (Tabella 1).

#### PUL

Si raccomanda, in caso di PUL, il seguente management:

- dosaggio quantitativo delle  $\beta$ -HCG + ecografia pelvica transvaginale seriate ogni 48 ore fino a un valore di  $\beta$ -HCG >3.500 senza segni ecografici di sospetto,
- in caso di valori di  $\beta$ -HCG >3.500 mUI/ml e mancata visualizzazione di una camera gestazionale intrauterina il rischio di EP è di oltre 70 volte più frequente rispetto a quello di gravidanza evolutiva e, pertanto, si raccomanda, trattamento medico (come sopra riportato).

#### 9. Bibliografia e sitografia

- Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(2):95-108.e2.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin n. 193. Tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131:e91-103.
- Bobdiwala S, Saso S, Verbakel JY, Al-Memar M, Van Calster B, Timmerman D, Bourne T. Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019;126(2):190-198.
- Luo J, Shi Y, Liu D, Yang D, Wu J, Cao L, Geng L, Hou Z, Lin H, Zhang Q, Jiang X, Qian W, Yu Z, Xia X. The effect of salpingectomy on the ovarian reserve and ovarian response in ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(47):e17901.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. 17 April 2019; [www.nice.org.uk/gidance/ng126](http://www.nice.org.uk/gidance/ng126).
- Schmidt-Hansen M, Cameron S, Lord J, Hasler E. Initiation of abortion before there is definitive ultrasound evidence of intrauterine pregnancy: A systematic review with meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019 doi: 10.1111/aogs.13797. [Epub ahead of print]



## 10. Figure, Tabelle e Allegati

Tabella 1. Diversi schemi terapeutici dell'utilizzo del MTX.

### Regime a dose singola

- Somministrare una singola dose di MTX (50mg/m<sup>2</sup>) per via intramuscolare il giorno 1
- Dosare i livelli di  $\beta$ -HCG il giorno 4 e 7
  - o Se i livelli si riducono più del 15%, dosare i livelli ogni settimana fino all'azzeramento
  - o Se i livelli si riducono meno del 15%, somministrare una seconda dose di MTX e rivalutare i livelli
  - o Se i livelli non si riducono più del 15% dopo due somministrazioni, programmare intervento chirurgico.
- In caso di plateau o incremento dei livelli di  $\beta$ -HCG in corso di follow-up, pianificare la somministrazione di un nuovo ciclo di MTX o l'intervento chirurgico.

### Regime a dose doppia

- Somministrare una prima dose di MTX (50mg/m<sup>2</sup>) per via intramuscolare il giorno 1
- Somministrare una seconda dose di MTX (50mg/m<sup>2</sup>) per via intramuscolare il giorno 4
- Dosare i livelli di  $\beta$ -HCG il giorno 4 e 7
  - o Se i livelli si riducono più del 15%, dosare i livelli ogni settimana fino all'azzeramento
  - o Se i livelli si riducono meno del 15%, somministrare una terza dose di MTX (giorno 7) e rivalutare i livelli di  $\beta$ -HCG il giorno 11
    - Se i livelli si riducono più del 15%, dosare i livelli ogni settimana fino all'azzeramento
    - Se i livelli si riducono meno del 15%, somministrare una terza dose di MTX (giorno 11) e rivalutare i livelli di  $\beta$ -HCG il giorno 14
  - o Se i livelli non si riducono più del 15% dopo quattro somministrazioni (giorno 14), programmare intervento chirurgico.
- In caso di plateau o incremento dei livelli di  $\beta$ -HCG in corso di follow-up, pianificare la somministrazione di un nuovo ciclo di MTX o l'intervento chirurgico.

### Regime a dosi multiple

- Somministrare MTX (1mg/Kg) per via intramuscolare i giorni 1, 3, 5, 7 alternando con la somministrazione di acido folinico (0.1mg/Kg) per via intramuscolare i giorni 2, 4, 6, 8
- Dosare i livelli di  $\beta$ -HCG i giorni 3, 5, e 7
  - o Se i livelli si riducono più del 15%, sospendere la somministrazione di MTX e dosare i livelli ogni settimana fino all'azzeramento
  - o Se i livelli si riducono meno del 15%, dopo 4 dosi programmare intervento chirurgico.
- In caso di plateau o incremento dei livelli di  $\beta$ -HCG in corso di follow-up, pianificare la somministrazione di un nuovo ciclo di MTX o l'intervento chirurgico.



**Allegato 1. Consenso informato alla EP/PUL.**

Io sottoscritta, ..... nata il .....  
a..... sono stata informata dal  
dott..... e ho compreso che sono affetta da gravidanza extrauterina (o  
ectopica)/a localizzazione incerta.

In casi selezionati che non presentano una situazione di emergenza e in cui la gravidanza è molto iniziale senza sangue libero nell'addome, senza dolore e con valori dell'ormone della gravidanza (beta-HCG) bassi e/o in decremento si può optare per l'attesa e il monitoraggio della condizione clinica con ecografia e dosaggi ematici senza alcuna terapia o trattamento.

In altri casi, sempre iniziali ma con condizione evolutiva, si può tentare di fermare l'evento utilizzando un farmaco che si chiama metotressato, ampiamente impiegato in oncologia come farmaco anti-tumorale. Questo farmaco agisce sulle cellule in rapida replicazione e, quindi, ha un effetto abortivo e teratogenico se somministrato durante la gravidanza. La somministrazione di metotressato non aumenta però il numero dei aborti o dei feti malformati nelle successive gravidanze.

Il successo di questo metodo è di circa il 90% e, in circa il 45% dei casi, è il trattamento di I scelta. Nel caso di insuccesso, tuttavia, sarà necessario eseguire un intervento chirurgico per asportare la gravidanza stessa. Per il successo del trattamento è indispensabile che la paziente non presenti controindicazioni e segua rigorosamente le seguenti indicazioni.

In particolare, la sottoscritta dichiara

- di avere più di 18 anni,
- di non avere alterazioni della funzionalità renale, disfunzioni ematologiche (leucopenia sotto 2.000/ml e trombocitopenia sotto 100.000/ml) o surrenaliche; patologia polmonare attiva, ulcera gastrica, alterazioni del sistema immunitario o ipersensibilità al farmaco;
- di non vivere da sola e di poter raggiungere un pronto soccorso entro un'ora in caso di necessità;
- di non assumere durante il periodo di trattamento e monitoraggio alcolici o acido folico,
- di evitare l'esposizione al sole e alle terapie con penicilline nonché ai rapporti sessuali;
- di usare per almeno tre mesi dopo il termine del trattamento anticoncezionali o metodi di barriera per evitare una gravidanza;
- di essere stata informata su un possibile fallimento della terapia medica (rottura della tuba con emoperitoneo) e la conseguente necessità di eseguire un intervento chirurgico (laparoscopia/laparotomia) con eventuale necessità di asportazione della tuba compromessa dalla gravidanza;
- di attenersi strettamente ai controlli previsti, cioè dosaggi seriati di  $\beta$ -hCG in giorni concordati, e, in caso di risposta alla terapia, ogni settimana fino alla sua negativizzazione;

-di essere stata informata sui possibili effetti collaterali della terapia medica, quali nausea, vomito, lieve dolenzia addominale, elevazione delle transaminasi, gastrite, stomatite, congiuntivite, alopecia (perdita di capelli) reversibile e ancora più raramente dermatite e/o pleurite.

In tutti gli altri casi il trattamento di scelta è l'intervento chirurgico. Questo è eseguito solitamente in laparoscopia e consiste nell'asportazione della tuba sede della gravidanza extrauterina o nella sezione della tuba con estrazione della sola gravidanza con conservazione della tuba in caso di assenza o di alterazione dell'altra tuba. In casi particolari, quando ad esempio vi è un'emorragia imponente o per gravidanze a localizzazione particolare (ad es. istmica), può essere necessario effettuare la laparotomia.

In termini riproduttivi, nessun trattamento è migliore dell'altro se almeno una tuba non è danneggiata.

Nei rari casi di gravidanza extrauterina non tubarica il trattamento proposto sarà personalizzato tenendo conto dei protocolli interni dell'UOC di Ostetricia e Ginecologia.

Dopo essere stata ampiamente informata sulle possibili alternative terapeutiche, l'intervento deciso con i sanitari è di:

-----  
-----  
In caso di solo monitoraggio, io accetto la possibile rottura tubarica spontanea, accetto di sottopormi a uno stretto monitoraggio clinico-strumentale, mi recherò al pronto soccorso in caso di malessere o dolore acuto.

In caso di trattamento medico, accetto i rischi secondari alla teratogenicità del farmaco propostomi (metotressato), ai suoi effetti collaterali (mucositi, enteriti, diarrea, dermatiti, alopecia, ipertransaminasemia) e alla sua efficacia (80-90%). Ho ben compreso anche che devo evitare i rapporti sessuali, le visite ginecologiche, l'esposizione al sole, i cibi e i supplementi che contengano l'acido folico, l'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e, infine, di incorrere in una nuova gravidanza entro i 3 mesi dalla fine del trattamento.

In caso di intervento chirurgico, ho ben compreso che esso potrà comportare le seguenti conseguenze:

1. perdita della tuba sede della gravidanza extrauterina,
2. riduzione della fertilità in base alla funzionalità della tuba residua,
3. anche nel caso sia possibile salvare la tuba, la sua struttura è comunque compromessa e la sua funzionalità in futuro non certa,
4. possibilità di un intervento demolitore (asportazione dell'utero) in caso di emorragia non trattabile da gravidanza extrauterina non tubarica (ovarica, addominale, etc.) o ectopica (cervicale, istmica, sulla pregressa cicatrice da taglio cesareo),

5. possibilità di passare da un intervento laparoscopico ad uno laparotomico per complicanze intraoperatorie (anche di natura anestesilogiche) o difficoltà tecniche intraoperatorie.

Sono stata informata delle principali fasi dell'intervento di laparoscopia:

1. si procederà inserendo in addome il laparoscopio (telecamera montata su un tubo), attraverso una incisione di circa 1 cm praticata in corrispondenza dell'ombelico;
2. l'addome sarà disteso con un gas inerte, anidride carbonica. Il laparoscopio permetterà al chirurgo di valutare gli organi pelvici e addominali e di utilizzare gli strumenti chirurgici sotto visione diretta.
3. verranno praticate altre 2 o 3 incisioni di 0.5-1 cm per introdurre i trocar (tubi che permettono l'introduzione degli strumenti chirurgici) per pinze, coagulatore, forbici e altri strumenti chirurgici.

Esistono rischi legati all'introduzione e impiego di questi strumenti, quali:

1. lesione di un grosso vaso
2. lesione dell'intestino e quindi peritonite
3. infezione

Queste sono complicanze molto rare ma possono richiedere di trasformare immediatamente l'intervento da laparoscopico a laparotomico con incisione della parete addominale, o richiedere un secondo intervento nei giorni successivi per la comparsa della complicanza se non è controllabile con una terapia medica.

La laparoscopia in questo caso ha una finalità terapeutica e lo scopo è di fermare e evitare l'emorragia che può accompagnare questa patologia. Allo scopo di prevenire infezioni sarà eseguita una profilassi antibiotica, che per gli interventi più complessi potrà essere continuata anche nei giorni seguenti all'intervento. Potrà, inoltre, essere eseguita inoltre una profilassi per ridurre i rischi di trombosi con una sostanza chiamata eparina a basso peso molecolare e che verrà somministrata con una iniezione sottocutanea, questo farmaco dovrà essere continuato anche nel postoperatorio.

Sono stata anche informata che potrebbero essere necessarie trasfusioni di sangue omologo/ emocomponenti/ emoderivati. Sono consapevole che tale pratica terapeutica non è esente da rischi anche se eccezionali.

Per quanto riguarda le complicazioni, l'intervento chirurgico, come per tutte le procedure, può comportare rischi, dei quali i principali sono:

1. emorragia durante l'intervento o nell'immediato postoperatorio,
2. infezioni,
3. complicanze della ferita,
4. complicanze tromboemboliche,
5. lesioni di altri organi (intestino, vescica, ureteri),
6. lesioni neurologiche.



Sono stata inoltre informata sulla possibilità che, nel corso dell'intervento laparoscopico si renda necessario e/o opportuno procedere ad un intervento chirurgico laparotomico, cioè che sia necessario aprire l'addome. Questa tecnica oltre a comportare gli stessi rischi, richiede un periodo di convalescenza più lungo, un maggior danno estetico ed un maggior fastidio e dolore postoperatorio. La laparoscopia quindi, nelle pazienti in cui sia effettuabile, rende possibile una diagnosi e una terapia con minor danno estetico, ridotti tempi di degenza e convalescenza e minor danno dei tessuti perchè non sono esposti all'ambiente esterno.

Sono a conoscenza della possibilità che nel corso dell'intervento si riscontri una situazione che richieda un trattamento più complicato e differente da quello precedentemente discusso.

Sono stata altresì informata:

1. che per la mia malattia non esistono altre opzioni terapeutiche e che oltre all'intervento proposto potrebbero rendersi necessarie terapie complementari,
2. che potranno essere utilizzati drenaggi (tubi che permettono di fare uscire dall'addome il sangue e le secrezioni che si possono formare dopo un intervento chirurgico) per i primi giorni del postoperatorio,
3. dovrò tenere il catetere vescicale per 12-24 ore,
4. che nel caso di dolore mi saranno somministrati dei farmaci per controllarlo,
5. di evitare ogni attività che richieda particolare concentrazione per i primi 2-3 giorni successivi all'intervento,
6. di poter riprendere il lavoro e svolgere una modesta attività fisica a partire dal terzo-quinto giorno dell'intervento,
7. riprendere a pieno regime le attività più pesanti dopo 3 settimane dall'intervento,
8. che la buona riuscita dell'intervento comporta la guarigione dalla malattia per la quale sono stata sottoposta allo stesso, e che il non sottopormi alla cura propostami comporta le gravi conseguenze.

Se, per qualche motivo, decidessi di non sottopormi all'intervento, sarò assolutamente libera di poterlo fare.

La mia firma attesta che:

1. Ho letto / mi è stato letto il contenuto di questo consenso informato.
2. Ho capito e sono d'accordo con quanto verrà effettuato.
3. Mi è stato spiegato l'intervento previsto in modo esauriente, compresi i possibili rischi e le possibili alternative.
4. Ha avuto tutte le informazioni che desideravo avere ed ampia opportunità di fare domande su questioni più o meno specifiche.
5. Ho dato quindi la mia autorizzazione e consenso al trattamento propostomi (inclusi le terapie complementari, ad esempio antibiotiche, anticoagulanti, etc.).
6. Autorizzo, inoltre, in caso di intervento chirurgico, l'operatore ad eseguire anche eventuali più estese procedure laparoscopiche e, se necessario, ad effettuare un intervento laparotomico e ad

asportare i tessuti e gli organi che, a suo giudizio, siano necessari per la riuscita dell'intervento, anche in caso di patologia non precedentemente note all'operatore.

7.  Autorizzo  non autorizzo ad essere sottoposta a trasfusioni durante l'intervento chirurgico e l'immediato postoperatorio.

FIRMA \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_\_

IL MEDICO \_\_\_\_\_

IL TESTIMONE \_\_\_\_\_

IL TUTORE \_\_\_\_\_

L'INTERPRETE \_\_\_\_\_



**Allegato 2.** Criteri di inclusione per indirizzare il corretto management della EP.

#### **Management di attesa**

- asintomaticità
- no visualizzazione ecografica di sacco gestazionale extrauterino o massa annessiale
- valori di  $\beta$ -HCG  $\leq 1.000$  mUI/ml e/o in significativo decremento in due determinazioni (>15%)
- accettazione del rischio di rottura tubarica
- conforme a uno stretto monitoraggio clinico-strumentale (giorni 2, 4 e 7 in regime di day-hospital)
- facile accesso a un pronto soccorso

#### **Trattamento medico**

- paziente emodinamicamente stabile
- $\beta$ -HCG < 5.000 UI/L
- massa annessiale inferiore a 35mm
- assenza di attività cardiaca embrionaria ecografica
- compliance della paziente al follow-up post-trattamento
- facile accesso a un pronto soccorso
- assenza di gravidanza intrauterina
- EP non rotta (lieve/assente falda fluida e/o algie)
- creatinina e uricemia nella norma
- ASL e ALT nella norma
- emocromo completo con formula nella norma (no anemia, leucopenia o trombocitopenia)
- no patologie polmonari in fase attiva
- no immunodeficienza
- non in allattamento
- no rapporti sessuali o visite ginecologiche
- no stomatiti, congiuntiviti, gastriti, enteriti e dermatiti in atto
- no esposizione al sole
- no uso di cibi e/o supplementi con acido folico
- no uso di FANS
- impiego di contraccezione per i primi 3 mesi dalla fine del trattamento

#### **Terapia chirurgica**

- paziente emodinamicamente instabile
- dolori addominali e/o pelvici
- drop di Hb
- falda fluida significativa nel Douglas
- controindicazioni alla terapia medica
- fallimento della terapia medica
- assenza di controindicazioni anestesilogiche

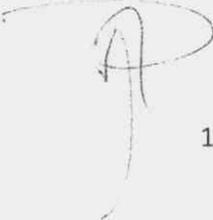


Figura 1.

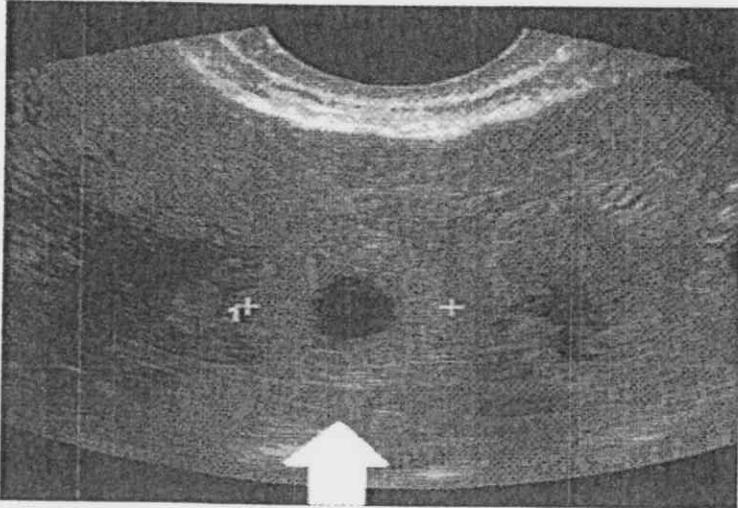
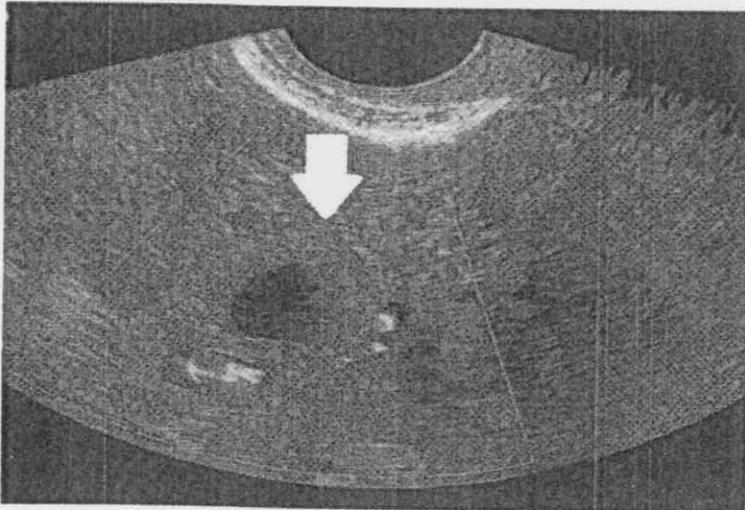


Figura 2.



A handwritten signature or mark, possibly a stylized letter 'P' or a similar symbol, located in the bottom right corner of the page.

Figura 3.

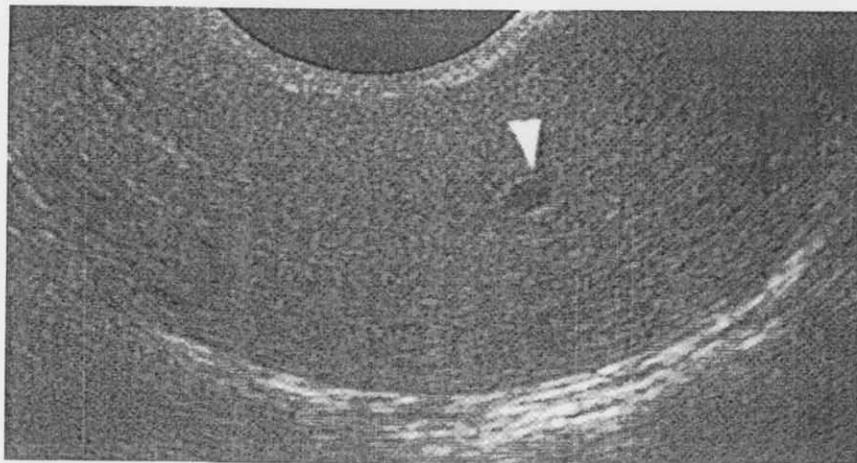
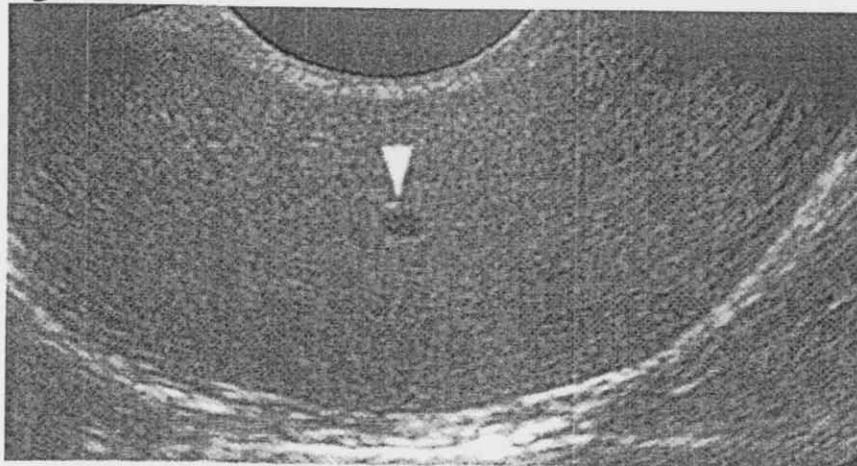


Figura 4.



*[Handwritten signature]*

Figura 5.

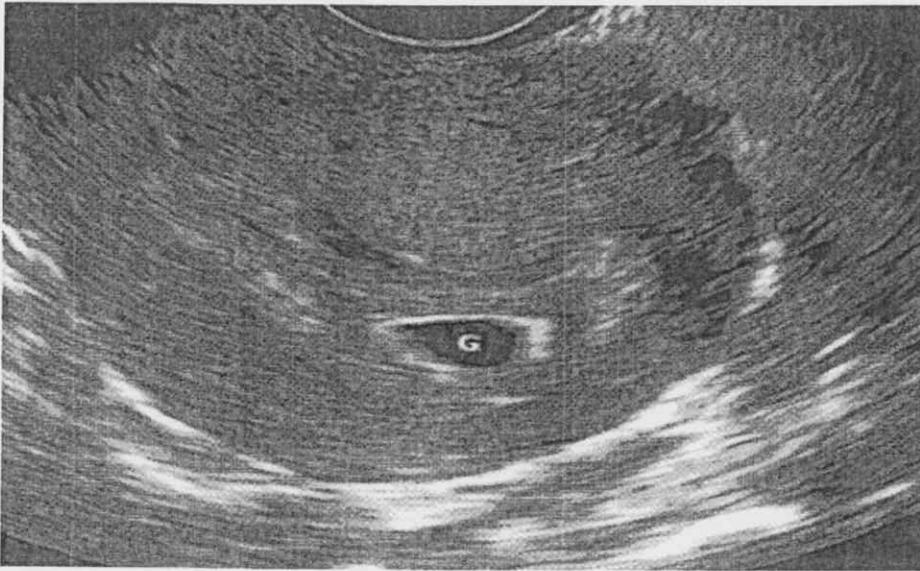
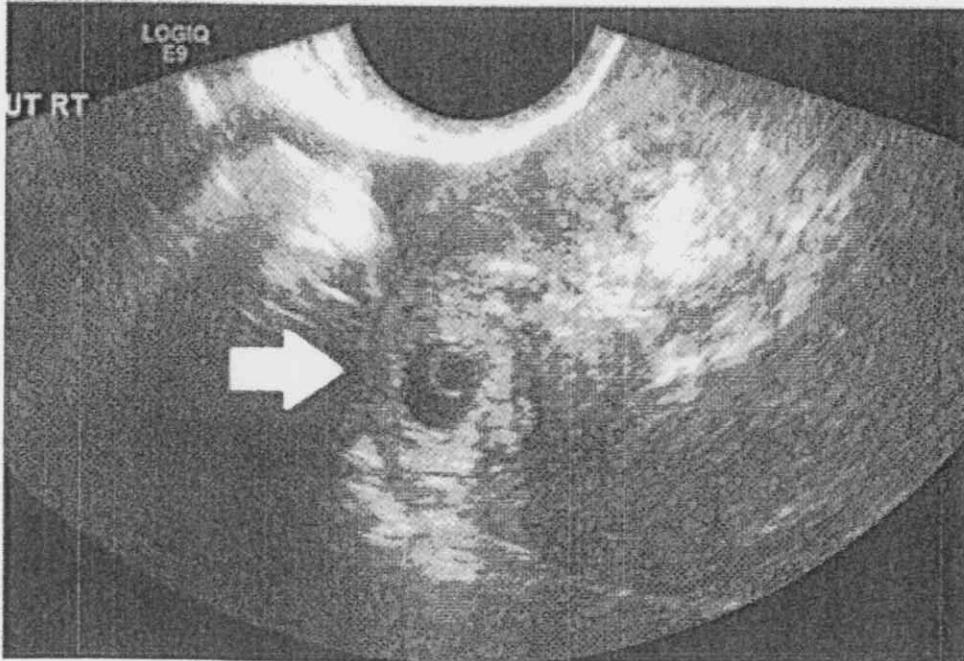


Figura 6.



*[Handwritten signature]*

Figura 7.

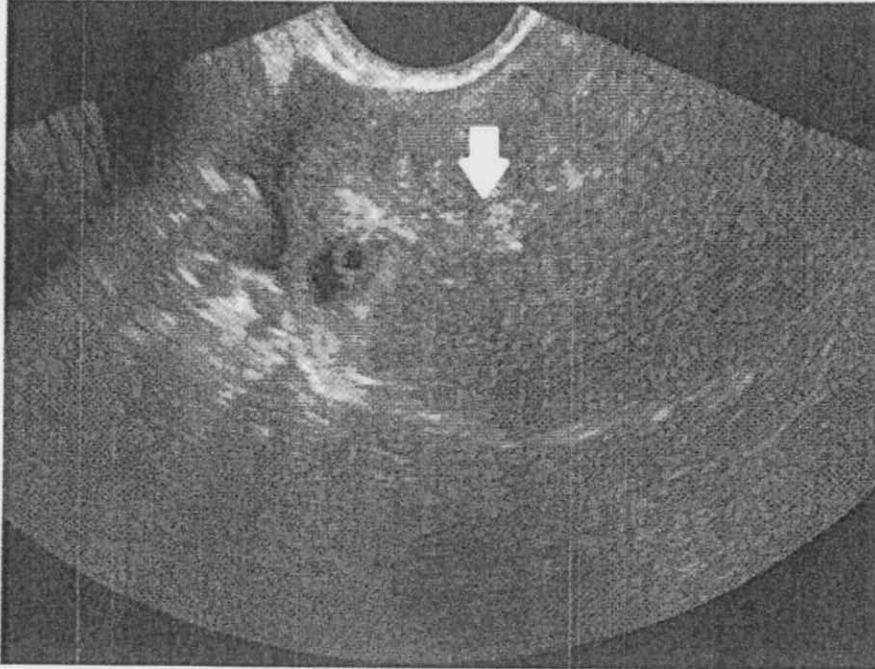
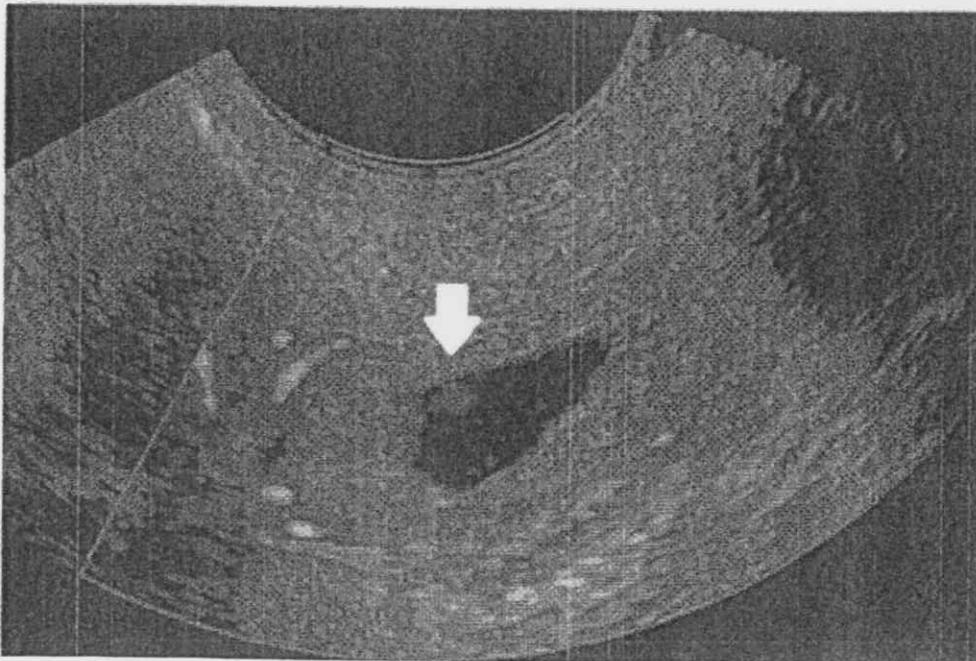
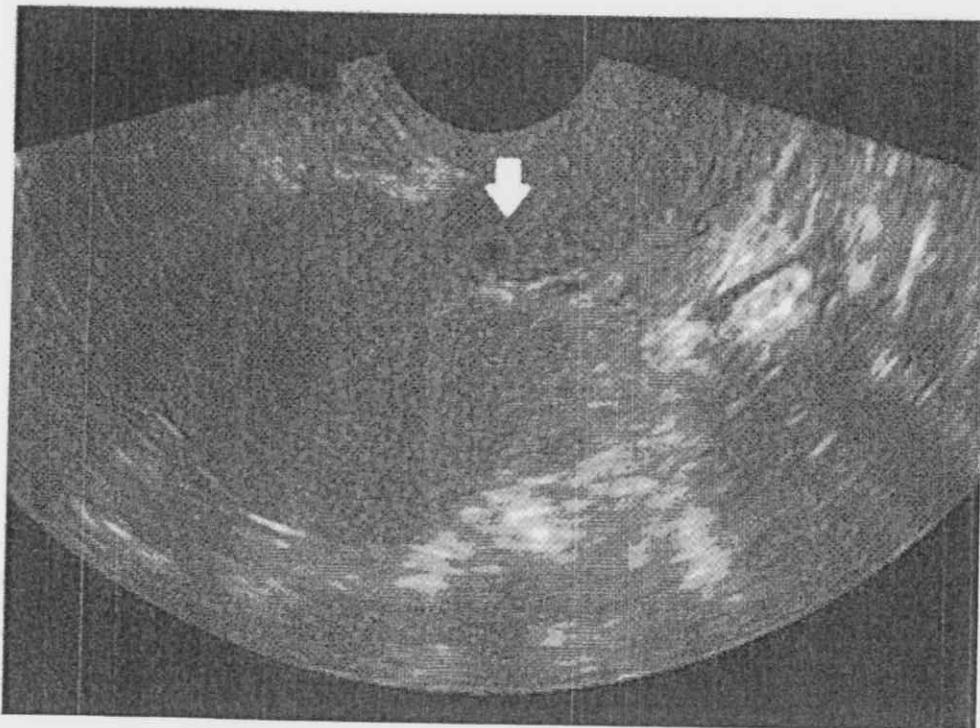


Figura 8.



*[Handwritten signature]*

Figura 9.



*[Handwritten signature]*